

氏名	安 部 博 子
学 位 の 種 類	博 士 (理 学)
学 位 記 番 号	第3734号
学位授与年月日	平成12年3月23日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当者
学 位 論 文 名	Autoregulatory expression of fission yeast meiosis-specific transcription factor Mei4 and a genome-wide search for its target genes (分裂酵母の減数分裂特異的転写因子Mei4の自己制御による発現とその標的遺伝子の全ゲノムを対象とする検索)
論文審査委員	主 査 教 授 下 田 親 副主査 教 授 神阪盛一郎 副主査 助教授 宮田 真人

### 論 文 内 容 の 要 旨

真核生物に普遍的な減数分裂進行に制御機構を明らかにするため、分裂酵母の減数分裂特異的な転写因子Mei4の発現制御と標的遺伝子の同定及び機能解析を行った。Mei4は高等動物の組織特異的な転写因子に見られるフォークヘッドDNA結合領域を持ち、減数第一分裂前期に必須の機能を持つ。まず、Mei4タンパク質が*mei4*遺伝子の5'上流転写制御領域に結合し、自身の転写を促進することから、Mei4タンパク質の発現は正のフィードバックによる自己制御を受けていることを証明した。次に、Mei4転写因子の新たな標的遺伝子の検索を試みた。既に明らかにされたMei4認識結合配列(FLEX配列)の17塩基をクエリーとして分裂酵母ゲノムシーケンスデータベースを検索し、ORFの上流1 kb以内にこの配列をもつ遺伝子を抽出した。これらの10個の遺伝子中、9個までがMei4依存的に減数分裂過程で発現することがわかったので、これらの遺伝子を*mde1-mde9*と命名した。出芽酵母の減数分裂に必須の機能を持つIME2遺伝子と高いホモロジーを持つ*mde3*遺伝子は正常な孢子形成に必要であった。また、RNA結合領域を持つMde7タンパク質は正常な発芽能をもつ孢子を形成するのに必要であった。転写因子の認識配列からゲノムデータベースを用いて標的遺伝子を探索するという本研究で用いた方法は、ポストゲノム時代にふさわしい新しい方法であることを示すことができた。

### 論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

減数分裂が正確に進行するためには、関与する遺伝子の発現も厳密な制御を受けている。分裂酵母においては減数分裂特異的な転写因子Mei4が重要な機能を果たしている。本論文はMei4転写因子の発現制御と標的遺伝子の同定および機能解析を行った結果を報告している。まず、Mei4タンパク質が*mei4*遺伝子の転写制御領域に結合し、自身の転写を促進することを示し、Mei4蛋白質の発現が正のフィードバックによる自己制御を受けていることを証明した。次に、Mei4転写因子の新たな標的遺伝子の検索の必要性を議論し、新たなアプローチを試みた。すなわち、17塩基対からなるMei4の認識配列をクエリーに分裂酵母ゲノムシーケンスデータベースを検索し、蛋白質コード領域の上流1キロ塩基対以内に、この配列をもつ遺伝子を抽出した。4塩基対のミスマッチを許すと17個の遺伝子が該当した。これらの大部分は機能未知の新規遺伝子であった。転写調節を調べ、9個の遺伝子が実際にMei4依存的に減数分裂過程で特異的に転写される

ことが判明した。次に、これらの遺伝子のうち、特に興味深い遺伝子について機能解析を行った。出芽酵母の減数分裂に必須の*IME2*遺伝子と高いホモロジーを示す*mde3*遺伝子やRNA結合蛋白質をコードする*mde8*遺伝子が、遺伝子破壊実験の結果、分裂酵母でも正常な孢子形成に必要であることを証明した。

以上の報告された結果は、Mei4転写因子が減数分裂過程において、*mei4*遺伝子自身も含めた多くの特異的遺伝子の発現を通して、分裂酵母の減数分裂の進行を制御していることを詳細に証明している。さらに、Mei4転写因子の標的遺伝子のゲノムデータベースを利用した検索法は、ポストゲノム時代にふさわしい斬新で有効な方法であることを示し、今後の高等真核生物の研究に指針を与えた。このように、本論文は細胞生物学の発展に大きく寄与しており、博士（理学）の学位を授与するに値するものと審査した。